Toulouse

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
U.E.R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1971 NUMÉRO 156

ACTUALITÉ DES HIRUDINES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 2 JUILLET 1971, PAR

MADAME ANNE RICARD-SANS
INTERNE DES HOPITAUX DE LA RÉGION MIDI-PYRÉNÉES

JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BAZEX
PRÉSIDENT
MONSIEUR LE PROFESSEUR RIBAUT
MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPRÉ
MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT SALVADOR

SUPPLÉANT
MONSIEUR LE PROFESSEUR COMBES

IMPRIMERIE H. SOUBAUX - LOURDES

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536510_0061

ACTUALITÉ DES HIRUDINES

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
U.E.R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1971 NUMÉRO 156

ACTUALITÉ DES HIRUDINES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 2 JUILLET 1971, PAR

MADAME ANNE RICARD-SANS
INTERNE DES HOPITAUX DE LA RÉGION MIDI-PYRÉNÉES

JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BAZEX
PRÉSIDENT
MONSIEUR LE PROFESSEUR RIBAUT
MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPRÉ
MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT SALVADOR

SUPPLÉANT
MONSIEUR LE PROFESSEUR COMBES

IMPRIMERIE H. SOUBAUX - LOURDES

ACTUALITÉ

DES

HIRUDINES

Je dédie ce travail :

A MES PARENTS

A MON MARI

A MA GRAND'MÈRE

A MON FRÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

Avec toute mon affection.

A tous ceux qui me sont chers :

PARENTS ET AMIS,

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur A. BAZEX

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques

Médecin des Hôpitaux

qui a bien voulu accepter
la présidence du Jury de cette thèse.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

Monsieur le Professeur RIBAUT

Professeur de Pathologie Médicale
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur DUPRÉ

M. C. A. Dermatologie - Vénérologie
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur COMBES

M. C. A. Radiologie
Radiologiste des Hôpitaux

Monsieur le Docteur Robert SALVADOR

Dermatologue
Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur PECHENARD

Nous ne pouvons oublier de remercier aussi
par l'intermédiaire du Docteur PECHENARD

Monsieur VENDEL

et tous les LABORATOIRES "ANA"

en reconnaissance de leur concours bienveillant.

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

Président de l'Université	M. LARENG
1e Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN
3e Vice-Président	M. MOUNIQ
Secrétaire Général	M. PRINEAU J P.

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MÉDICALES

Directeur de l'Unité des Scicens Médicales TOULOUSE-PURPAN	M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL	M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Professeur honoraire	M. VALOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologie	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. FICAT	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	M. RIEUNAU	Purpan
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des voies urinaires	M. LHEZ	Purpan
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL	Rangueil
Clinique Médicale de la première enfance	M. BARDIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CALVET	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE René	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONZORIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE Jacques	Purpan
Anatomie Appliquée	.....	
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.	Rangueil
Electro-Radiologie	M. MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY Jean	Purpan
Hématologie	M. RUFFIE Jacques	Purpan
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	.....	
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. SENDRAIL	Rangueil
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. LAPORTE Yves	Rangueil
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Thérapeutique	M. LAPORTE Jacques	Purpan
Sémiologie et Clinique Médicale	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Histologie et Embriologie	M. PLANEL	Purpan
Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX	Rangueil
Médecine Générale	M. RASCOL	Purpan
Pathologie Médicale	M. BOULARD	Purpan
Physiologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GEDEON	Rangueil

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie Virologie	Mme LARENG M.-B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Electro-Radiologie	M. PONS	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLINELLI	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO Jacques	Purpan
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Pédiatrie	M. REGNIER	Purpan
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C	Rangueil
Bactériologie - Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cardiologie	M. BONHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Dermatologie, Vénérologie	M. DUPRE	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Rangueil
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. BIERME R.	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Médecine Légale	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE Jean	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA Guy	Rangueil
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.-L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. GERALD J.-P.	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique	M. DENARD	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER Fr.	Purpan

AGRÉGÉS

Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DIEULAFE	Rangueil
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

MAITRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ

Psychiatrie	M. LABOUCARIE	Purpan

L'Université Paul-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

PLAN

— Historique.

— Les propriétés Thérapeutiques de l'extrait de Sangsues.

I Action Anticoagulante.

II Action Antiallergique.

— Les Travaux Expérimentaux.

1 Extrait de Sangsue et Protéinothérapie.
2 Action Anti-Anaphylactique
3 Action Antispasmodique et Antihistaminique.
4 Extrait de Sangsue et Acetylcholine

III Action Trophique et Antalgique.

— L'extrait de sangsue par voie percutanée.

— Action d'une nouvelle crème a base d'extrait de sangsue et d'hydrocortisone.

— Composition.

— Mode d'utilisation.

— Expérimentations cliniques.

— Contre indication.

— Tolérance.

- Conclusion.

— Bibliographie.

HISTORIQUE

La connaissance des sangsues et leur utilisation thérapeutique remonte à la plus haute Antiquité.

Plus tard, les Grecs ne restèrent pas indifférents à l'aide qu'elles peuvent apporter, non plus d'ailleurs que les Romains.

Après avoir connu au cours des siècles des périodes de faveur et des moments d'oubli, les sangsues reviennent au premier rang de l'actualité médicale au début du XIX^{e} siècle.

Mais ce n'est qu'à la fin du siècle dernier avec l'avènement de l'ère pasteurienne et les progrès de la recherche scientifique que l'on chercha sérieusement à connaître le mode d'action thérapeutique des sangsues, si longtemps utilisées de façon empirique.

Haycraft, le premier en 1884, met en évidence le principe anticoagulant qu'il appelle Hirudine et que Franz isole en 1902.

Les recherches se multiplient, les résultats s'accumulent.

Les communications aux sociétés savantes et les publications sont nombreuses.

Shali montre expérimentalement que l'extrait de sangsues s'oppose à la création expérimentale d'une thrombose veineuse.

Weil et Boye étudient l'action retardatrice locale et générale de l'extrait sur la coagulation sanguine.

Termier, en 1912, apporte sa contribution à l'étude du traitement des phlébites par hirudinisation.

Jusque là, c'est seulement l'action anticoagulante des extraits de sangsues que l'on recherche.

Il faut attendre 1941 pour découvrir de nouvelles propriétés pharmacologiques des sécrétions de la sangsue.

C'est à Paul Durand de Courville que revient l'honneur d'avoir le premier attiré l'attention sur l'action antiallergique de l'hirudinothérapie.

Il utilisa, avec succès chez les asthmatiques, les propriétés anti-allergiques des extraits de sangsues.

Les indications furent étendues à d'autres manifestations de l'allergie : eczéma, urticaire, coryza spasmodique avec de bons résultats.

Enfin, c'est le Docteur P. Cavalier qui avait l'habitude de traiter les eczémas généralisés par l'autohémothérapie et l'hirudinothérapie associées (méthode du Dr. Durand de Courville) à des malades qui se trouvaient en même temps porteurs d'ulcères variqueux, qui découvrit les effets bénéfiques de la thérapeutique sur ces derniers.

LES PROPRIETES THERAPEUTIQUES DE L'EXTRAIT DE SANGSUES

L'éventail de ses propriétés thérapeutiques est large, nous en retiendrons trois, actuellement bien étudiées :

— action anticoagulante, la première connue et utilisée ;

— action antiallergique et antiprurigineuse ;

— action trophique et antalgique, notamment sur les troubles veineux et ulcères de jambe.

I. — L'ACTION ANTICOAGULANTE

C'est la plus anciennement connue, la première utilisée en thérapeutique. Cette action a été bien étudiée expérimentalement par F. Chapeville.

« In vitro » de fortes doses d'extrait sont nécessaires pour empêcher la coagulation (0,3 cc d'extrait pour empêcher la coagulation de 2 cc de sang durant 30 minutes).

« In vivo », l'action anticoagulante est beaucoup plus nette ; une injection IV de 17 cc d'extrait faite à un chien de 4 kilos, porte son temps de coagulation antérieurement égal à 3' 30 à 20 minutes, 1/4 d'heure après et à 25 minutes deux heures après l'injection, le retour au chiffre initial se faisant en 24 heures environ.

Chapeville a démontré que cette action anticoagulante de l'extrait de sangsues se situait au niveau de la réaction : Prothrombine + Thromboplastine.

L'extrait de sangsue a une action antithrombine.

Il y a quelques années, le traitement curatif et préventif des thromboses était fait par l'application de sangsues.

Les travaux de Weil et Boye, ceux de Mouriquand et Chalier ont mis en évidence l'existence d'un état « hémophilique » succèdant aux applications de sangsues Cet état est provoqué par le passage de la sécrétion des glandes péripharyngiennes dans le sang circulant.

Des conséquences thérapeutiques en ont été tirées et Termier au congrès de chirurgie, en 1922, en a proposé l'emploi dans les affections thrombosantes.

Mode d'action anticoagulant de l'extrait de sangsue

Sur quelles réactions s'exerce l'effet inhibiteur de l'extrait de sangsue ?

Les essais ont été faits sur le plasma de cheval recueilli toujours chez le même animal.

Il a été démontré que l'extrait de sangsue n'a pas d'action sur la réaction thrombine-fibrinogène, ni sur la réaction fibrinogène-fibrine. Par contre, l'extrait possède un très léger pouvoir inhibiteur de la thrombine. L'action extrêmement faible de l'extrait sur la thrombine n'explique pas son fort pouvoir anticoagulant. Il doit intervenir dans une phase plus précoce de la coagulation.

Action d'extrait sur la réaction prothrombine

Si le plasma additionné d'extrait de sangsue ne coagule pas ou si cette coagulation est retardée, c'est parce que l'extrait empêche la formation de la thrombine.

Gratia (1921) à la suite de ses expériences sur le mécanisme des actions anticoagulantes, considère que l'hirudine possède un pouvoir inhibant : la réaction prothrombine-thromboplastine. Cet auteur effectue une série d'expériences sur le pouvoir anticoagulant de l'hirudine.

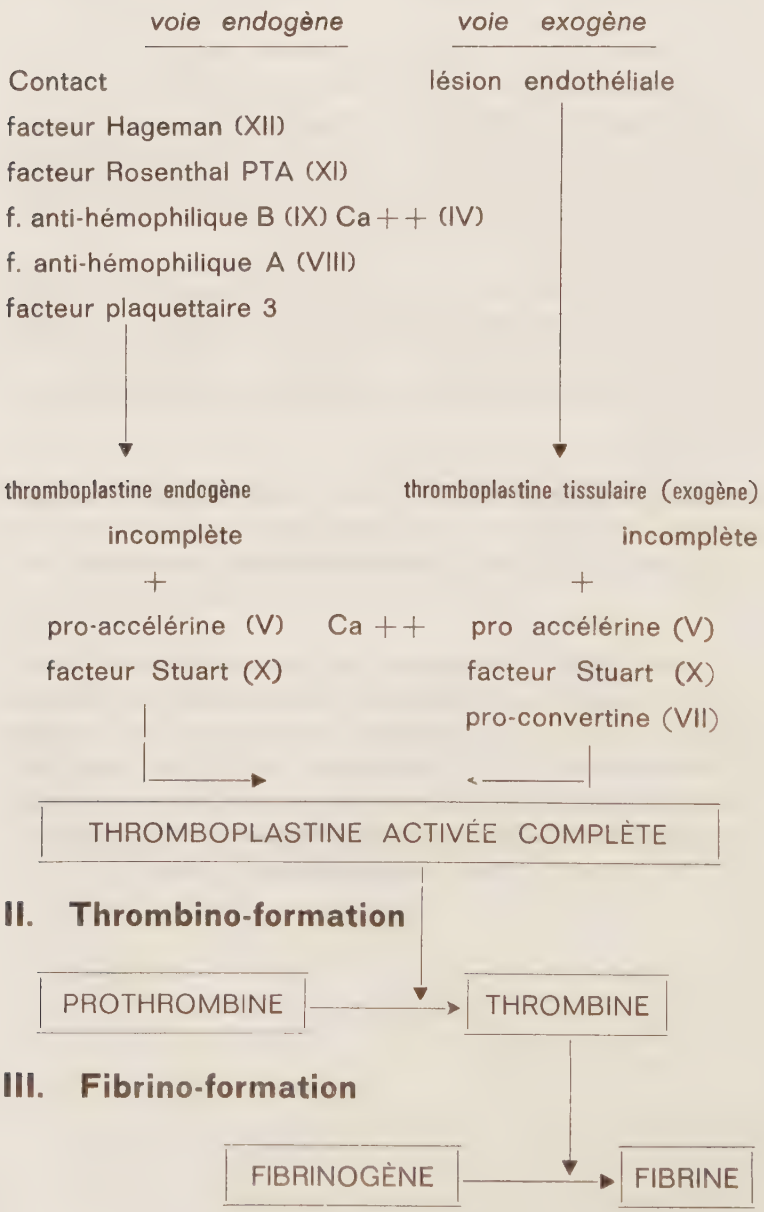
A la suite d'une analyse quantitative, il constate qu'une dose d'hirudine sensiblement inférieure à celle qu'il faut pour neutraliser la thrombine déjà formée est suffisante pour entraver la réaction prothrombine-thromboplastine.

Il a, d'autre part, démontré expérimentalement que l'extrait de sangsue agit certainement en retardant le mécanisme de la coagulation par action sur les activateurs.

Chappeville, reprenant les expériences de Gratia (1920), arrive à la conclusion que l'extrait de sangsue ne peut porter son action ni sur le fibrinogène ni sur la transformation du fibrinogène en fibrine, qu'il n'a qu'une action assez faible sur la réaction thrombine-fibrinogène mais qu'il agit sur les activateurs de la prothrombine et sur la réaction prothrombine-trombine.

SCHÉMA DE LA COAGULATION

I. Thromboplastino-formation



II. Thrombino-formation

III. Fibrino-formation

II. — L'ACTION ANTI-ALLERGIQUE DE L'EXTRAIT DE SANGSUE

L'idée de l'utilisation de sangsues, dans le traitement de l'asthme, est certainement très ancienne. On en couvrait le patient et les résultats étaient favorables.

En 1941, le Docteur P. Durand de Courville dans une communication à la Société Médico-Chirurgicale des hôpitaux libres signale le premier l'action favorable chez les asthmatiques, des injections intra-dermiques, au niveau des premiers anneaux de la trachée d'auto-sérum Hirudine.

Plusieurs malades, traités par lui de cette façon, voient disparaître leurs crises pendant des mois.

P. Durand poursuit ses essais et en étend les indications aux autres manifestations de l'allergie : migraines, urticaire, eczéma.

De son côté Paul Viard, mettant en œuvre la même méthode jugea qu'en plus des succès remportés sur l'asthme on devrait agir sur le coryza spasmodique, rhinites et là aussi il obtint des résultats étonnants.

Quel est le mécanisme d'action de l'extrait de sangsues dans les affections allergiques ?

Simple cas particulier de la protéinothérapie ou action plus complexe ?

Les travaux expérimentaux

1) Extrait de sangsue et protéinothérapie

« Que l'extrait de sangsue, matière animale, riche en protéines, bénéficie de propriétés désensibilisantes, il semble que ce concept puisse être acceptée. » (R. Vendel).

L'injection rapide de cette substance à haute dose provoque chez le chien les manifestations classiques du choc : protéinique, hypotension, polypnée, etc...

On peut facilement imaginer qu'injecté à doses prudemment croissantes et répétées, surtout ajouté à l'autohémothérapie, il puisse réaliser une désensibilisation progressive, cette action pouvant être favorisée dans une certaine mesure par l'action anticoagulante.

2) Action anti-anaphylactique des extraits de sangsue

Dès 1902, E. Zunz et Van Geertruyden Bernard avaient mis en valeur l'action modératrice de l'Hirudine sur les accidents anaphylactiques, par la constatation de la protection assurée par une injection préalable de cette substance à des cobayes sensibilisés au sérum de cheval.

3) Action antispasmodique et antihistaminique

R. Vendel recherchant l'action de l'extrait de sangsues sur le bronchospasme consécutif à l'injection intraveineuse d'histamine, après détermination expérimentale de la dose d'histamine nécessaire, a montré que l'extrait de sangsues, à condition d'avoir été injecté préalablement à l'histamine, en annihile presque complètement les effets de bronchospasme.

Si l'extrait n'est injecté à l'animal qu'alors qu'il est déjà en état de bronchospasme histaminique, les effets en sont moins nets. Il y a pourtant une évidente stimulation de la respiration.

4) Extrait de sangsues et acétylcholine.

G. Sauvajon étudie l'action de l'hirudine vis-à-vis de l'injection d'acétylcholine et constate qu'à condition d'avoir préalablement imprégné suffisamment l'organisme d'extrait de sangsues, des doses d'acétylcholine qui, avant cette imprégnation, entraînaient des chutes notables de tension, restent sans effet sur elle.

Nombre de chercheurs ont rapporté, tant dans le domaine de la clinique humaine que dans celui de la médecine vétérinaire, des résultats extrêmements encourageants concernant le traitement des manifestations allergiques par l'extrait de sangsues.

Citons les travaux rapportés par Montilli et Pisani dans « Dermatologia » et qui concernent des observations de dermatoses humaines.

Les observations d'eczéma se soldent par un résultat excellent, la guérison étant souvent obtenue, une amélioration subjective avec disparition du prurit étant un minimum constant.

Dans le domaine vétérinaire, Sauvajon enregistre lui aussi de beaux succès dans une proportion notable d'eczémas traités et insiste comme les auteurs précédents sur l'action antiprurigineuse qui, dit-il, « se montre légèrement inférieure à celle de la Prométhazine, mais réussit parfois, là où avaient échoué les anti-histaminiques ».

L'auteur attribue ce fait à l'action surtout anti-acétylcholinique qu'il croit avoir mis en évidence et à l'existence d'eczémas dus plutôt « à une libération locale d'acétylcholine qu'à une imprégnation d'histamine ».

III. — ACTION TROPHIQUE ET ANTALGIQUE, NOTAMMENT DANS LE TRAITEMENT DES ULCERES DE JAMBE ET LES TROUBLES TROPHIQUES POST-PHLEBITIQUES

C'est une malade qui mit le docteur P. Cavalier sur la voie des essais de traitement des ulcères variqueux et des troubles trophiques post-phlébitiques par l'extrait total de sangsue.

Mme L... vient consulter pour un eczéma généralisé d'origine indéterminé qui prédominait à la face et aux avant-bras.

Le Dr Cavalier mit en œuvre le traitement préconisé par Durand de Courville : autohémothérapie et hirudinothérapie associées. A la huitième injection, l'eczéma avait disparu mais la malade demande la continuation du traitement car, dit-elle, l'ulcère variqueux de sa jambe gauche, dont elle souffrait depuis bien longtemps et qu'elle n'avait pas jugé nécessaire de montrer, était en voie de guérison et qu'elle ne souffrait plus de lourdeurs dans sa jambe...

...A la douzième injection, l'ulcère, qui au début avait la taille d'une pièce de cinq francs, était fermé et les douleurs avaient disparu.

L'auteur, poursuivant les essais, mit en évidence plusieurs points très intéressants.

I) **Une action cicatrisante** des extraits de sangsue sur les ulcères de jambe d'origine variqueuse ou post-phlébitique (quoique moins spectaculaire dans cette dernière indication).

II) **Une action antalgique** plus constante et plus rapide encore. Et c'est là, peut-être, ce qui aux yeux des malades est le plus intéressant, car les ulcères de jambes survenant le plus souvent chez des femmes d'un certain âge ayant écarté bien des préoccupations esthétiques, le soulagement des douleurs compte plus à leurs yeux que l'amélioration de la ligne de leurs jambes.

III) **Une action favorable sur la circulation** des membres inférieurs comme le montrent l'atténuation ou la disparition de l'œdème, la disparition de cette sensation de lourdeur, de pesanteur douloureuse, « jambes de plomb », bien connu des variqueux, la réapparition d'une coloration plus normale des téguments.

L'EXTRAIT DE SANGSUE PAR VOIE PERCUTANEE

Etant donné les résultats obtenus par l'extrait de sangsue injecté par voie intramusculaire dans les cas que nous avons rappelés, et tout particulièrement dans les troubles circulatoires veineux des membres inférieurs, il a été intéressant d'étudier l'action de ce même extrait de sangsue (en l'occurence l'Hirudex des Laboratoires Ana) par voie percutanée cette fois dans les affections du même genre.

Avant tout, il fallait s'assurer que la crème à l'Hirudex était susceptible d'une pénétration suffisante à travers la peau.

La simple utilisation du produit montre l'excellente pénétration percutanée de l'excipient : quelques minutes de massage suffisent à faire disparaître toute trace de crème sur l'épiderme. Mais encore fallait-il s'assurer que le principe actif lui aussi traverse le revêtement cutané et garde ses propriétés.

C'est l'action retardatrice sur la coagulation sanguine qui est l'action la plus facilement contrôlable de l'extrait de sangsue.

Cette action a été mise en évidence par l'expérimentation sur l'animal.

Une certaine quantité de crème à l'Hirudex (formule : Hirudex à 10 % dans un excipient à haute pénétration cutanée) a été appliqué en friction sur l'animal d'expérience, en l'espèce le lapin, après rasage des poils sur une surface de 50 à 60 cm^2.

L'expérience fut pratiquée sur une douzaine de lapins.

	TEMPS de saignement	TEMPS de coagulation	TEMPS de Quick
VALEUR NORMALE (moyenne de 12 lapins)	**40-45 sec.**	**1' 30" à 3'**	**17 à 20 sec.**
VALEUR demi-heure après application de crème	**1' 15"**	**4' 20"**	**28 sec.**

On en conclut que la pénétration percutanée du produit est bonne et que l'action sur le sang est rapide ; résultats obtenus demi-heure après l'application de la crème.

ACTION D'UNE NOUVELLE CREME A BASE D'EXTRAIT DE SANGSUE ET D'HYDROCORTISONE

L'expérimentation clinique à partir de la crème Hirudex à l'hydrocortisone a porté essentiellement sur :

— les varices simples : varicosités ;

— les complications de varices : l'œdème, la cellulite indurative et condensante, les eczémas variqueux, les ulcères variqueux simples, les thromboses superficielles.

Nous avons également étudié l'action de la crème : Hirudex à l'ydrocortisone sur les hématomes, les œdèmes post-opératoires d'ostéosynthèse.

I) VARICES SIMPLES

L'emploi de l'Hirudex à l'hydrocortisone chez des malades porteurs de jambes variqueuses nous a permis d'obtenir : — une sédation rapide, des phénomènes douloureux et pesanteurs vespérales, pesanteur des jambes, « jambes lourdes », « jambes de plomb » et du prurit, qui s'atténuent dès le deuxième jour du traitement puis disparaissent.

II) LES MANIFESTATIONS DES VARICES COMPLIQUEES

Les complications de la maladie variqueuse sont le fait des varices elles-mêmes ou sont liées à l'insuffisance veineuse chronique qu'elles déterminent.

1) Manifestations inflammatoires

Complications inflammatoires des varices elles-mêmes :

— phlébites superficielles ou thrombose veineuse superficielle ;

— réaction de veinite bleue, conséquences des traitements sclérosants.

Manifestations inflammatoires de l'insuffisance veineuse chronique :

— hypodermites, contemporaines de la stase veineuse ou séquelles de phlébite superficielle ou profonde ;

— hypodermite soit diffuse, en plaques ou nodulaire.

2) L'œdème :

Le phlébocœdème : il s'agit là d'une infiltration œdémateuse des téguments de la jambe, de la cheville, et du dos du pied, dûe à l'insuffisance veineuse chronique.

Cet œdème subit l'influence de la déclivité et fait figure d'un trouble manifeste de la circulation de retour.

3) Les troubles trophiques :

— INFILTRATION SCLERODERMIQUE

La peau du coup de pied a un aspect d'infiltration sclérodermique avec induration des plaies profondes et œdème du pied.

Il y a des signes fonctionnels, tels douleur spontanée au niveau de la région infiltrée lors de la marche et douleur provoquée à la pression du pied.

— ULCERE DE JAMBE

Ici, la crème Hirudex à l'hydrocortisone trouve son indication dans l'application au pourtour de la plaie afin d'améliorer la trophicité des tissus péri-ulcéreux et décongestionne la péricapillarité avoisinante.

4) Les dermatoses

Les dermatoses prurigineuses, les eczémas variqueux qui accompagnent si souvent les varices et les ulcères variqueux, Hirudex à l'hydrocortisone par ses propriétés anti-allergiques amène la sédation du prurit et la réduction des altérations cutanées.

III) LA MALADIE HEMORROIDAIRE

— Poussée hémorroïdaire

C'est l'indication majeure d'Hirudex à l'hydrocortisone dans la poussée hémorroïdaire simple avec douleurs et brûlures au niveau de l'anus, au moment ou en dehors des selles. On obtient une disparition des douleurs et un soulagement de l'irritation et du prurit.

— La crème Hirudex à l'hydrocortisone possède dans les complications des hémorroïdes un intérêt thérapeutique certain.

Dans les thromboses hémorroïdaires, elle n'évite pas l'incision, mais semble faciliter les suites opératoires car elle améliore les phénomènes œdémateux périlésionnels.

IV) AFFECTIONS DIVERSES :

1) Les œdèmes d'origine traumatique, mais surtout les infiltrations œdémateuses régionales consécutives à une intervention chirurgicale sont favorablement influencés par l'application de la pommade Hirudex à l'hydrocortisone.

Nous obtenons une diminution de la tension et de gonflement et une régression de l'infiltration lymphoœdémateuse.

2) Hématomes :

L'application de crème Hirudex à l'hydrocortisone accélère le processus de résorption de l'hématome, qu'il soit d'origine traumatique ou survienne lors de ponction veineuse répétée.

COMPOSITION DE L'HIRUDEX A L'HYDROCORTISONE

L'extrait de sangsue existe dans le commerce sous le nom d'Hirudex, qui désigne une solution d'extrait « d'Hirudo Médicinalis ».

La composition de ce produit a fait l'objet de recherches en vue de déterminer les substances actives. C'est dans ce but qu'ont été isolées et définies les protéines de l'Hirudex.

Ce médicament contient au moins trois constituants protéiques : une, globulinique - deux, albuminique, et plus de 60 % d'azote non protéique, mais il est pratiquement dépourvu d'azote ammoniacal.

D'autre part, Hirudex est associé à de l'hydrocortisone.

Pourquoi cette association d'extrait de sangsue avec de l'hydrocortisone ?

L'hydrocortisone, hormone naturelle du cortex surrénal, présente un intérêt thérapeutique certain.

Sa principale propriété thérapeutique est d'être anti-inflammatoire.

C'est avant tout cette action que l'on recherche.

Propriété majeure de l'hydrocortisone, cette activité anti-inflammatoire est puissante, indiscutable, confirmée expérimentalement

a) **chez les animaux :**

Où de nombreuses épreuves, sur des espèces animales variées, sont utilisées pour mettre en évidence l'action antiphlogistique, dont notamment :

— les tests de l'œdème inflammatoire provoqué chez le rat où : « Les corticoïdes anti-inflammatoires agissent (et bien) par toutes les voies » (d'administration) (M. Perrault, J. Dry, déc. 1965) ;

b) **chez l'homme :**

L'action anti-inflammatoire de l'Hydrocortisone se manifeste, de la façon la plus évidente, par la disparition progressive, parfois rapide, des quatre signes cardinaux de l'inflammation : « Rubor - Tumor - Calor - Dolor ».

On a pu préciser qu'il y avait sous l'influence des corticoïdes : diminution de l'œdème, modification des fibroblastes et de l'évolution vers la sclérose.

Son action anti-allergique est également précieuse.

L'Hydrocortisone potentialise l'effet anti-allergique des extraits de sangsue.

Hirudex à l'Hydrocortisone est la première préparation active par voie percutanée utilisant les propriétés thérapeutiques de l'hydrocortisone et de l'Hirudine, substance sécrétée par la sangsue médicinale dont les laboratoires ANA ont mis au point un procédé d'extraction aboutissant à un extrait total purifié.

Hirudex à l'Hydrocortisone sera commercialisé sous le nom « d'Hirucrème à l'Hydrocortisone ».

De nombreux travaux ont pu mettre en évidence le large éventail de ses propriétés thérapeutiques :

HIRUCREME A L'HYDROCORTISONE:

— action antialgique ;

— action antiallergique et antiprurigineuse ;

— action anticoagulante ;

— action antiinflammatoire ;

— action trophique.

EXPÉRIMENTATIONS CLINIQUES

La tâche que nous nous sommes fixée est celle de contribuer expérimentalement à l'étude de l'action thérapeutique d'une crème à base d'extrait total purifié de sangsue médicinale associée à de l'Hydrocortisone (Hirudex à l'Hydrocortisone) sur un certain nombre d'affections veineuses périphériques d'observation courante et d'infiltration œdémateuse des téguments.

Cette pommade fut essayée chez plusieurs malades porteurs soit d'affections veineuses simples, soit de multiples complications dues à des troubles veineux superficiels.

Le traitement dura dix à quinze jours environ dans les cas de troubles veineux périphériques, quatre à cinq semaines et davantage dans les cas d'infiltration œdémateuse post-opératoire ou au cours d'insuffisance veineuse.

Notons que les douleurs disparaissent entre 24 et 48 heures et les réactions inflammatoires locales des varices ou des thromboses veineuses superficielles spontanées ou greffées sur varices, disparaissent dès le troisième jour.

L'infiltration œdémateuse post-opératoire régresse à partir du dixième jour.

La crème permet une désinfiltration et un assouplissement très rapide des téguments si on l'applique deux à trois jours avant un traitement par « stripping ».

Nous avons enregistré quelques cas de récidives qui ont cédé le plus souvent à de nouvelles applications d'Hirudine à l'Hydrocortisone.

Il semble que ces cas seraient justiciables d'un traitement assidu qui comporterait une application du médicament une semaine par mois.

Dans cette thèse nous n'avons retenu que les observations cliniques les plus intéressantes.

MODE D'UTILISATION

D'une façon générale la crème fut appliquée deux à trois fois par jour, le long du trajet veineux ou sur la région à traiter, en onctions douces, que l'on fera pénétrer lentement jusqu'à disparition complète par un massage léger.

Dans le cas d'ulcère de jambe, il vaut mieux ne pas appliquer la crème sur l'ulcération elle-même, mais sur le pourtour de l'ulcère et les tissus avoisinants.

EXPERIMENTATION CLINIQUE

— Madame A... âgée de 62 ans, ouvrière, refuse tout traitement chirurgical de ses varices, la sclérose ou l'opération par « stripping » l'effraient. D'autre part, ce traitement nécessite une hospitalisation, or cette mère de famille nombreuse ne peut quitter son foyer. Pourtant, elle souffre, ses jambes sont douloureuses, « lourdes ». On trouve des paquets variqueux qui sont volumineux, noueux. Cette malade présente un eczéma variqueux sec avec teinte violacée des deux jambes.

L'application de crème Hirudex à l'hydrocortisone l'apaise dès le premier jour. Elle prend l'habitude d'un léger massage matin et soir qui lui permet de continuer sans souffrance son travail debout (ouvrière dans une usine).

La malade se déclare soulagée, la pesanteur diffuse et les élancements au niveau des paquets variqueux ont disparu, l'eczéma prurigineux a disparu. On note une amélioration notable de la teinte cyanique de la peau.

— Madame S... 60 ans, varices isolées des saphènes internes. Bien que datant de plusieurs années cette insuffisance veineuse était jusqu'à ces derniers temps bien tolérée : depuis quelques temps apparaît le soir un léger œdème des chevilles avec sensation de lourdeur des jambes et élancements sur le trajet veineux et au niveau des télangiectasies de la face externe des cuisses.

Après une application matin et soir en massage doux et prolongé de crème à l'Hirudex-Hydrocortisone la malade se déclare soulagée. La pesanteur et les élancements ont disparu. La crème ne peut évidemment modifier la multiplication des éléments de télangiectasies mais protège efficacement les filets veineux par suppression de l'inflammation et de la douleur.

D'autres observations du même genre pourraient être citées, celles-ci prennent leur valeur dans l'absence de tout autre traitement.

— Madame B... Monique, âgée de 30 ans, hospitalisée pour bilan pré-opératoire en vue de « stripping ».

Madame B... présente à l'occasion de plusieurs grossesses des varices volumineuses des deux jambes avec importante capillarité au niveau des chevilles et du coup de pied dont elle souffre beaucoup surtout le soir.

Des applications tri-quotidiennes pendant trois jours de crème d'Hirudex à l'Hydrocortisone lui apportent rapidement un soulagement. D'autre part, on note un assouplissement de l'épiderme et une diminution de l'infiltration suffisante pour envisager un traitement chirurgical plus énergique : un « stripping » bilatéral.

— Monsieur C... Jules, 57 ans, hospitalisé pour syphilis au stade tertiaire.

Ce malade présente des varices importantes, avec œdèmes violacés et dermatose prurigineuse aux tiers inférieurs des deux jambes. Au massage quotidien, très vite la peau s'assouplit, les démangeaisons cessent. On note une régression durable et nette des troubles trophiques, lésions eczématiformes, sécheresse et coloration cyanique de la peau.

De par son action anticoagulante, l'Hirudine à l'Hydrocortisone devait avant tout être essayée pour soulager les thromboses superficielles.

On pouvait espérer soulager la douleur et l'inflammation dues à l'amas de sang intra-variqueux par l'application de cette crème.

Les résultats obtenus sont extrêmement satisfaisants dans tous les cas.

— Madame St... Geneviève, 76 ans, a fait une périphlébite au niveau de sa jambe droite. Cette jambe présente de grosses dilatations variqueuses sur le trajet de la saphène interne et depuis le 24-8-70 s'est constituée une thrombose.

On commence le traitement par massage doux à raison d'un massage matin et soir et cela pendant quinze jours.

La malade est enchantée du traitement, la thrombose a disparu, sa jambe est désenflée du fait que ces varices sont moins dilatées, et elle ne souffre plus de sa jambe et peut garder une activité normale.

— Malade B..., hospitalisée le 20-8-70 pour périphlébite sur jambes variqueuses.

Cette malade présente en outre au niveau de sa jambe d'immenses placards cartonnés et infiltrés.

L'application régulière de pommade deux fois par jour, sur sa jambe a amené une régression rapide de la thrombose superficielle, avec assouplissement de l'épiderme, cessation des douleurs locales et disparition en vingt jours de l'infiltration locale.

— Monsieur C..., hospitalisé pour phlébite gauche, suit un traitement d'héparine.

Après guérison ce malade garde sa jambe gauche nettement, mais modéremment augmentée de volume par rapport à la droite. La peau du mollet est rouge, légèrement violacée.

Il a fallu quarante séances de massage et rééducation fonctionnelle à raison d'une séance par jour pour constater que sa jambe a diminué de volume. La peau est rose, la teinte violacée a disparu. Le kinésithérapeute a continué les massages pendant encore vingt séances.

— Monsieur P... Louis fait une phlébite à la suite d'une longue immobilisation pour insuffisance cardiaque.

On commence le traitement général d'Héparine associé à des massages.

Après quinze séances de massage à raison d'une séance par jour, l'infiltration œdémateuse disparaît et on note un assouplissement de l'épiderme et des tissus sous-jacents. Ce malade n'a pas gardé de séquelle de sa phlébite.

— Madame P... Marie, âgée de 86 ans, fait une thrombose veineuse de la saphène interne du membre inférieur droit qui présente de grosses dilatations variqueuses (février 1971).

On commence le traitement par massages bi-quotidiens. Dès le 3e jour d'application de crème, la thrombose régresse, les douleurs locales cessent.

Au bout de huit jours, la thrombose a disparu, l'épiderme s'est assoupli.

Par ces observations on voit l'action favorable que possède l'extrait de sangsue associé à l'hydrocortisone sur les troubles trophiques et les douleurs des jambes variqueuses.

Cette action est plus nette chez le malade couche comme c'était à prévoir, mais également nette et rapide chez les malades traités ambulatoirement.

Le Docteur Chappeville a démontré que « l'extrait de sangsue injecté in situ permet la résorption en douze heures des hématomes expérimentaux alors qu'il faut trois jours pour voir disparaître spontanément des hématomes témoins ».

Nous référant aux expériences de Chappeville nous avons essayé la crème Hirudex à l'hydrocortisone dans cette indication de même que dans les œdèmes post-opératoires.

— Mademoiselle P... Augusta, 66 ans, hospitalisée dans le service de chirurgie pour fracture du 1/3 inférieur du tibia et du 1/3 supérieur du péroné de la jambe gauche

Elle subit une intervention chirurgicale le 11-10-70 plaque vissée et vis sur le biseau osseux.

Quelques temps après on constate un important œdème et des plaques d'ecchymoses sur sa jambe gauche.

Le masseur kinésithérapeute entreprend trente séances de massage et rééducation fonctionnelle. L'œdème a bien régressé, les ecchymoses ont disparu.

— Madame C..., hospitalisée dans le service de chirurgie pour fracture de la diaphyse fémorale.

Elle subit une ostéosynthèse de la diaphyse fémorale.

Quelques jours après, on constate un important œdème post-opératoire. L'application régulière de la crème, deux fois par jour, pendant soixante-dix séances a amené au bout de quinze jours, une régression de l'œdème, un assouplissement de l'épiderme et disparition totale de l'infiltration et des plaques d'hématomes.

— Madame B... Eugénie, à la suite d'un accident de circulation le 13-3-71 présente une fracture du plateau tibial externe du genou gauche.

Le chirurgien relève son plateau tibial et le maintient en place par une greffe osseuse.

Il existe une bonne reconstitution, la fracture est en voie de consolidation et la malade commence à se mobiliser. Mais, depuis quinze jours, un œdème induré et violacé s'est constitué au niveau du 1/3 supérieur de sa jambe.

Une application locale de pommade est aussitôt entreprise à raison d'une par jour. Actuellement, les tissus sont assouplis, l'infiltration a régressé et on trouve une amélioration notable de la teinte cyanique de la peau.

Les infiltrations œdémateuses régionales consécutives à une intervention chirurgicale sont donc favorablement influencées par l'application de la crème Hirudex à l'hydrocortisone.

Cette pommade apporte une amélioration subjective (diminution de la sensation de gonflement et de tension) et objective (régression de l'infiltration lymphœdémateuse et accélère le processus de résorption de l'hématome).

CONTRE-INDICATION

Dans les observations recueillies en clinique humaine une seule réaction cutanée a été observée.

— Madame B... Yvonne, opérée le 22-11-1969 pour fracture de l'extrémité inférieure du fémur gauche, fait quelques temps après une infiltration œdémateuse de tout le membre inférieur gauche. L'observation des zones d'application du produit a montré, dès le premier jour des massages, une rougeur intense et diffuse des téguments, un suintement cutané du membre et une très légère réaction générale de choc allergique.

Notons, toutefois, que ces réactions d'allergies ont vite disparu.

Cette malade était **diabétique.**

La pommade Hirudex, associée à l'hydrocortisone, n'a donc pas été tolérée chez une diabétique.

(Par cet exemple nous pouvons constater que cette pommade contient bien de l'hydrocortisone).

Il existe donc une contre-indication de l'emploi d'Hirudex à l'hydrocortisone : le diabétique.

Toutefois, il est préférable d'éviter le surdosage lorsqu'il existe des éléments purpuriques au niveau de la zone à traiter.

TOLERANCE

La crème Hirudex à l'hydrocortisone est parfaitement tolérée par les téguments cutanés, et ce qu'elle que soit la lésion de base : hypodermite, eczématisation par stase veineuse péri-phlébite, infiltration œdémateuse.

Elle n'entraîne d'autre part aucune réaction générale.

L'application de la pommade donne une petite sensation de chaleur plus ou moins ressentie par les malades, jamais de sensation de brûlure.

L'application et les massages avec la crème d'Hirudex à l'hydrocortisone ont été effectués par Monsieur Lény, masseur-kinésithérapeute, diplomé de Paris.

Les observations cliniques ont été faites sur des malades du Service de chirurgie des Docteurs Pierra et Bouffard, du service de Médecine et du Pavillon de Convalescence de l'Hôpital de Lourdes (Hautes-Pyrénées). Deux cas ont été suivis à domicile.

CONCLUSIONS

L'extrait de sangsue est donc parfaitement susceptible d'agir par voie percutanée.

Déjà l'expérimentation sur l'animal avait prouvé que ce principe traversait bien le revêtement cutané, entraînant dans un délai très bref une augmentation marquée du temps de coagulation.

On pouvait donc penser, que dans le domaine des affections où il agit d'ordinaire par voie générale, l'extrait de sangsue incorporé à un excipient adapté, et applique localement, devait avoir une action favorable.

Les essais cliniques rapportés ci-dessus semblent bien confirmer cette opinion.

Mais, vu le nombre limité d'observations, nous ne pouvons donner une conclusion définitive sur les résultats thérapeutiques de l'Hirucrème à l'hydrocortisone, mais néanmoins émettre une opinion fondée.

Ces essais cliniques montrent qu'on peut attendre une aide précieuse de la crème Hirudex à l'hydrocortisone.

— Dans les varices simples et les sympathalgies veineuses, on obtient rapidement la sédation des douleurs siégeant sur le trajet des veines et plus généralement la disparition de la sensation de jambes de « plomb » et des troubles prurigineux concomitants.

— Dans l'œdème de stase, l'hypodermite ligneuse, indurative, on constate une diminution de l'infiltration œdémateuse un assouplissement des téguments, une amélioration objective des troubles trophiques et dans tous les cas, la disparition des douleurs.

— Les eczémas variqueux et les dermatoses prurigineuses qui accompagnent si souvent les varices et les ulcères variqueux semblent bien être, une des indications les plus nettes à l'emploi de l'extrait de sangsue par voie percutanée.

— Dans le cas de thromboses variqueuses ou périphlébites on obtient une résorption rapide du sang intravariqueux et une atténuation manifeste de la douleur et de l'inflammation.

— Même accélération du processus de résorption des hématones.

— Il semble certain que l'action anticoagulante de l'extrait de sangsue et l'action anti-inflammatoire de l'hydrocortisone entre pour une part importante dans le soulagement des varices et de leur cortège de troubles trophiques, dans la résorption des hématomes et des amas sanguins intravariqueux, ainsi que sur la pesanteur, si pénible, d'un membre alourdi par un vieil œdème, séquelle de « phlegmatia alba dolens ».

Signalons pour terminer, l'intérêt social, en médecine rurale, de ce traitement simple, qui ne nécessite ni hospitalisation, ni alitement et peut être suivi à domicile par des femmes qui continuent de vaquer à leurs occupations.

BIBLIOGRAPHIE ....

Docteur François CHAPEVILLE. — L'extrait de sangsue. Le mécanisme de l'action anticoagulante (Thèse Vétérinaire : 1951, Académie de Paris, pages 33 à 43 et 56-57).

Docteur Maryse CASTELLO. — Contribution à l'étude des accidents thrombo-emboliques post-opératoires (Thèse de Médecine de la Faculté de Médecine de Paris, 1955).

Docteur Mme Jean VIARD. — L'extrait de sangsue dans le traitement des ulcères de jambe et des troubles trophiques post-phlébitiques anciens. (Thèse de Médecine, Paris, 1954).

Docteur Paul DURAND de COURVILLE. — Diverses communications concernant le traitement des crises d'asthme, de l'urticaire, des états migraineux, et de l'eczéma par les injections d'extrait de sangsues (juillet 1941, juillet 1946, 31 juillet 1946, janvier 1948, 17 mars 1949 (n° 11), 7 avril 1949 (n° 14), 28 avril 1949 (n° 17) à la Société Médico-Chirurgicale des Hôpitaux Libres.

G. MONTILLI et M. PISANI. — L'action antiprurigineuse de l'Hirudine. Travail Italien (« Dermatologia », 1954, V, fasc. 5).

R. FLORIO. — De l'action d'un extrait de sangsue sur les temps de saignement, de coagulation et de Quick chez le mouton. Travail publié dans la Revue Pathologie Générale et de Physiologie Clinique 1957 (n° 69, juillet 1957, p. 1 095 à 1 099).

MERLEN. — Action d'une nouvelle crème à base d'extrait de sangsue dans les affections veineuses périphériques. Rapport d'expertise clinique 1961. Travail de la clinique Médicale Ouest, Centre Hospitalier Régional de Lille, sous la direction du Professeur Warenbourg. (Extrait de l'Information Thérapeutique, n° 4, avril 1963, pages 5 à 8).

GARDIES. — Action d'une crème à base d'extrait de sangsue dans la maladie hémorroïdaire. Rapport d'expertise clinique du Docteur Viguié. (Extrait de l'Information Thérapeutique, n° 7, octobre 1963, pages 36 à 38).

P.L. M. EVRARD. — Thèse de Médecine de la Faculté de Paris. L'extrait de sangsue. Ses propriétés thérapeutiques, son utilisation par voie percutanée dans les affections d'origine variqueuse (année 1958).

Pour nos expériences nous avons utilisé : l'Hirucrème à l'hydrocortisone (Produit réservé aux essais, art. 601 du C.S.P.), qui nous a été aimablement fourni par les laboratoires « Ana », Docteur Vendel et Cie.

Le Président de Thèse :

A. BAZEX

Vu, et permis d'imprimer : N° 156

Toulouse le, 16 Juin 1971

Le Président de l'Université :

L. LARENG